

Statische und dynamische Acidität

Arndt, Fritz

Veröffentlicht in:
Abhandlungen der Braunschweigischen
Wissenschaftlichen Gesellschaft Band 8, 1956, S. 1-15



Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig

Statische und dynamische Acidität

F. Arndt, Hamburg

Vorgetragen am 21. Februar 1955 in der Ortsgruppe Braunschweig
und am 18. Juli 1955 in der Ortsgruppe Tübingen der GDCh

Vorgelegt von Herrn H. H. Inhoffen

Summary: Acidity as defined by the equilibrium constant of prototropic dissociation in aqueous solution is termed "static acidity". Acidity as defined by the rate of proton release towards a standard proton acceptor is termed "dynamic acidity". The dynamic acidities of donors YH and XH can be compared by comparing their rates of irreversible proton release against the same acceptor like Grignard reagent or diazomethane. Dynamic acidity is inversely proportional to the energy of adiabatic proton release (Briegleb) and therefore parallels proton mobility (W. Hückel), in contrast to static acidity which is increased by the resonance energy released in the anion through the removal of the proton.

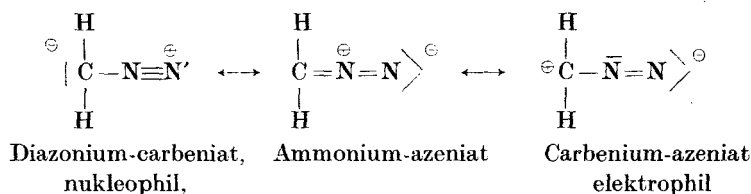
When YH and XH are tautomeric "forms", the "acid behaviour" of each form means its dynamic acidity. It is shown how the factors which determine tautomeric rearrangement, and the identification of tautomeric forms by means of diazomethane, are based on the dynamic acidities. The terms "CH-acidity", "NH-acidity" etc., coined by the author and in fairly general use, are applicable only to dynamic acidities.

Übersicht: Die durch die Säurekonstante in wäßriger Lösung definierte Acidität wird als „statische Acidität“ bezeichnet. Für organische Verbindungen, namentlich tautomere Molekelarten, spielt die statische Acidität weniger Rolle als die „dynamische Acidität“; diese ist definiert durch die Geschwindigkeit der Protonabgabe an einen bestimmten Acceptor. Die dynamischen Aciditäten der Donoren YH und XH können verglichen werden durch Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten ihrer irreversiblen Protonabgabe an den gleichen Acceptor wie Grignard-Reagenz oder Diazomethan. Die dynamische Acidität ist umgekehrt proportional der Energie des adiabatischen Protonentzuges (Briegleb) und daher ein Maß für die Protonbeweglichkeit (W. Hückel). Statische Acidität dagegen geht nicht parallel mit Protonbeweglichkeit, denn bei mesomeriefähigem Anion ist der Wegtritt des Protons nicht adiabatisch, sondern das freigesetzte Elektronenpaar löst eine elektromere Änderung aus, welche die Protonaffinität des Anions verkleinert und damit die Säurekonstante vergrößert (Gustafsson).

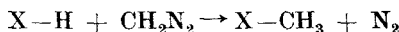
Wenn YH und XH tautomere „Formen“ sind, so ist das „saure Verhalten“ jeder Form gleichbedeutend mit ihrer dynamischen Acidität. Es wird gezeigt, wie die Behandlung der konstitutionellen Faktoren bei der tautomeren Umlagerung, und die Identifikation der tautomeren Formen mittels Diazomethan, auf den dynamischen Aciditäten beruhen. Die Ausdrücke „CH-Acidität“, „NH-Acidität“ usw. haben nur einen Sinn für dynamische Aciditäten; die statischen Aciditäten lassen sich nicht in dieser Weise lokalisieren.

In den nachfolgenden Ausführungen wird ein Problemkreis herausgeschält, der für viele der Untersuchungen des Verfassers und seiner Schule sozusagen den Hintergrund bildet, aber bisher noch nicht zusammenhängend dargestellt worden ist.

Da für die Erkennung und Messung von Säurefunktionen die Reaktion saurer Substanzen mit aliphatischen Diazoverbindungen wie Diazoessigester und besonders Diazomethan eine große Rolle spielt, und diese Methylierungsreaktion mit Diazomethan für den Verfasser einen der Ausgangspunkte für die Problemstellung gegeben hat, so sei zunächst auf die Theorie des Diazomethans mit einigen Worten hingewiesen.



Die Diazomethan-molekel ist ein so eminent mesomeres Gebilde, daß sie — im Rahmen unserer seit Kékulé gebräuchlichen Formelsymbolik — nicht durch *eine* Formel darstellbar ist, sondern nur durch mindestens drei; die wirkliche Molekel ist eine mesomere Überlagerung der durch diese imaginären Grenzformeln dargestellten Elektronenanordnungen. Dieser Diazo-mesomerie und der durch sie bedingten Verminderung des Energieinhaltes ist es zu verdanken, daß die Diazogruppe überhaupt existenzfähig ist. Den größten Beitrag zu dem tatsächlichen mesomeren Zustand liefert die mittlere Anordnung; sie ist es, die die gradlinige sterische Form der Diazomethan-molekel im Ruhezustand bestimmt. Aber die wichtigste, wenn auch nicht die einzige, *Reaktionsformel* ist die linke, die Diazonium-carbeniatformel; d. h. Diazomethan und andere Diazoalkane sind nukleophile Reagenzien und damit Proton-empfänger. Hierauf beruht die gebräuchlichste Reaktion des Diazomethans, die Methylierungsreaktion:



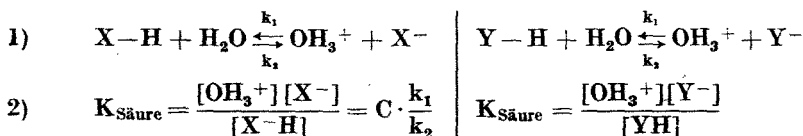
Aber auch viele andere Reaktionen, z. B. die mit Carbonylgruppen, sind nukleophil.

Der Entdecker des Diazomethans, *H. v. Pechmann*, betonte schon 1895 in seinen ersten Arbeiten darüber, daß eine Wasserstoffverbindung $X-H$ mit Diazomethan um so schneller reagiere, je saurer sie ist, je größer ihre Acidität ist. Aber was heißt Acidität?

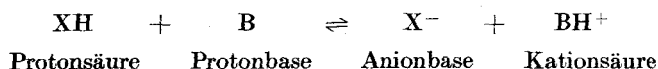
Es ist üblich, die Acidität einer Protonsäure XH durch ihre sog. Dissoziationskonstante, oder Säurekonstante, in wäßriger Lösung zu definieren

und zu messen: $\frac{[\text{H}^+][\text{X}^-]}{[\text{HX}]} = K_{\text{Säure}}$

Die durch $K_{\text{Säure}}$ definierte Acidität nennt Verfasser jetzt die Gleichgewichtsacidität oder *statische Acidität*. Aber in vielen Fällen gehen die Geschwindigkeiten der Methylierungsreaktion von Wasserstoffverbindungen mit Diazomethan — leicht verfolgbar am Tempo der Stickstoffentwicklung —, keineswegs parallel mit ihren statischen Aciditäten. Heute kennt man Stoffe, die so „sauer“ sind, daß sie sich in Ammoniumcarbonatlösung zu einer stabilen Salzlösung auflösen, aber mit Diazomethan äußerst langsam oder gar nicht reagieren. Offenbar muß man also der sogenannten Säure-dissoziation etwas mehr auf den Grund gehen.



Nach dem Schema 1) ist die Säuredissoziation eine Prototropie zwischen XH (bzw. YH) und dem Wasser; und dies ist nur ein Spezialfall der allgemeineren Prototropie zwischen einer Protonsäure, oder Protondonor, XH bzw. YH und einer Protonbase oder Protonacceptor B:



Wenn die Prototropie umkehrbar ist, so kann das Anion X^- ein Proton wieder einfangen und wird daher Anionbase genannt; das Onium-kation BH^+ kann ein Proton wieder abgeben und heißt daher Kationsäure. Die Säurekonstante einer Protonsäure und die Basenkonstante der entsprechenden Anionbase heißen „korrespondierende Konstanten“; wenn B Wasser ist, so ist ihr Produkt immer $= 10^{-14}$.

Die Neigung einer Protonsäure zur Protonabgabe wird ihre *Protonbeweglichkeit* genannt, die Neigung einer Protonbase B zur Aufnahme eines Protons wird als ihre *Protonaffinität* bezeichnet. Die gleichen Vokabeln gelten für Kationsäure und Anionbase. Protonbeweglichkeit und Protonaffinität sind theoretische Begriffe, die bisher nicht mittels direkt meßbarer Größen definiert werden können; was bei Prototropiegleichgewichten direkt gemessen werden kann, sind nur die Gleichgewichtskonzentrationen von XH, B, X^- und BH^+ und damit die Gleichgewichtskonstante K. Diese wird aber von mehreren individuellen Partikel-eigenschaften bestimmt: sie ist um so größer je größer die Protonbeweglichkeit von XH bzw. YH und die Protonaffinität von B, und je kleiner die Protonaffinität von X^- bzw. Y^- ist. Wenn aber zwei verschiedene Protonsäuren YH und XH gegen den gleichen Acceptor, z. B. Wasser, verglichen werden, so fällt die Rolle von B heraus; wenn außerdem das Anion Y^- bzw. X^- das gleiche Elektronensystem und damit auch die gleiche sterische Form hat wie sie die Gruppe Y bzw. X innerhalb der Molekel YH bzw. XH besitzt, so gehen die Protonaffinitäten von Y^- und X^- antiparallel zu den Protonbeweglichkeiten von YH und XH und heben sich daher ebenfalls heraus. Unter diesen Voraussetzungen gibt also ein Vergleich der Säurekonstanten, z. B. in wäßriger Lösung, d. h. der statischen Aciditäten von YH und XH, einen hinreichend genauen Vergleich ihrer Protonbeweglichkeiten. Dies ist der Fall bei den einfachen Wasserstoffverbindungen wie CH_4 , FH , HSH , HOH , NH_3 , CH_4 . Denn diese Molekeln enthalten nur sigma-Elektronen und nur ein Atom außer H, es können also in dem Anion, während und nach Abgabe des Protons, keine Änderungen des Elektronensystems eintreten.

Die Säurekonstante von HSH ist $8 \cdot 10^{-8}$, die von HOH $1.7 \cdot 10^{-16}$, die von NH_3 (die natürlich nicht direkt in wäßriger Lösung meßbar ist, sondern nur auf solche umgerechnet werden kann) etwa 10^{-23} , die von CH_4 etwa 10^{-33} . Diese großen Unterschiede in den Protonbeweglichkeiten an S, O, N und C beruhen auf den Unterschieden in den Feldeffekten dieser Atome*) und gelten daher für alle Verbindungen, welche H am S, O, N oder C tragen; wie sehr auch die Protonbeweglichkeiten durch acidifizierende Substituenten ver-

*) Siehe hierzu F. Arndt und B. Eistert, Berichte 74, 429–430 (1941).

größert werden können, *ceteris paribus* bleiben die genannten Unterschiede zwischen SH, OH, NH und CH-Gruppen bestehen.

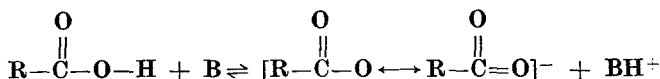
Auf Grund der obigen Überlegungen läßt sich eine exakte theoretische Definition von Protonbeweglichkeit geben, die wir *Briegleb***) verdanken. Protonbeweglichkeit ist das Gegenteil von Protonbindefestigkeit, und diese letztere ist definiert als die Energie die erforderlich ist, um aus $X-H$ das Proton *ohne Änderung des Elektronensystems von X* zu entfernen, also als die *Energie des adiabatischen Protonentzuges*.

Sobald nun aber die Gruppe Y bzw. X pi-Elektronen enthält, also elektromerer und sterischer Änderungen fähig ist, so findet die Protonabgabe aus YH bzw. XH in Wirklichkeit nicht adiabatisch statt. Das Anion Y^- bzw. X^- bekommt durch den Wegtritt eines Protons ein Elektronenpaar frei, das mit den schon vorher vorhandenen pi-Elektronen in Mesomerie tritt; damit kann das Anion eine mehr oder weniger weitgehende und energieliefernde elektromere Änderung erfahren, die oft auch seine sterische Form vollkommen verändert; das Anion gleitet, unter Abgabe von Resonanzenergie, „in eine mesomere Energiemulde ab,“ wie *Eistert* es treffend ausgedrückt hat. Nun ist also das entstandene Anion Y^- bzw. X^- ein ganz anderes und energieärmeres Gebilde als es die Gruppe Y bzw. X innerhalb der Molekel XH bzw. YH war, und damit wird seine Neigung zu Wiedereinfangung des Protons vermindert: denn um das Proton wieder zu binden, muß ja zunächst einmal die Elektronenanordnung, wie sie in YH bzw. XH gewesen war, wiederhergestellt werden, und dazu muß die Resonanzenergie wieder aufgewandt werden. Die Energielieferung der Protonaufnahme durch das mesomere Anion ist also um die Resonanzenergie kleiner als die Energie des adiabatischen Protonentzuges aus der Protonsäuremolekel; somit brauchen die Protonaffinitäten der Anionen nicht mehr mit den Protonbeweglichkeiten der Protonsäuren antiparallel zu gehen. Auf die Protonbindefestigkeit dagegen, und damit umgekehrt auf die Protonbeweglichkeit, hat die Mesomerie des Anions keinen Einfluß, denn die Festigkeit, mit der das Proton H innerhalb der Molekel $X-H$ gebunden ist, hängt nur von der Gruppe X innerhalb von XH ab und nicht davon, was hinterher bei Abgabe des Protons aus dieser Gruppe wird; sie ist also auch in all diesen Fällen durch die Energie der — hier fiktiven — *adiabatischen* Trennung von unverändertem X^- und Proton gegeben.

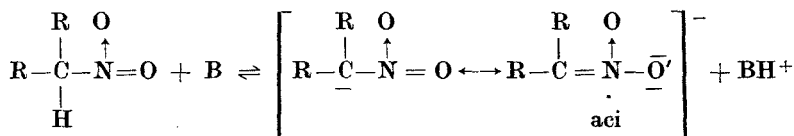
Der Einfluß der Anion-mesomerie auf die Gleichgewichtskonstante erhält am besten aus einer kinetischen Betrachtung: In Schema 1) ist K proportional dem Verhältnis der beiden Geschwindigkeitskonstanten k_1/k_2 . Die Geschwindigkeitskonstante k_1 ihrerseits hängt, wie unten zu erörtern, von der Protonbeweglichkeit von YH bzw. XH und der Protonaffinität von B ab, die Geschwindigkeitskonstante k_2 von der Protonaffinität des Anions Y^- bzw. X^- . Eine elektromere Änderung von Y oder X nach Abgabe des Protons verkleinert k_2 und vergrößert also K. Daher liefert der Vergleich der K-Werte von YH und XH keinen Vergleich mehr für ihre Protonbeweglichkeiten. Ist z. B. die mesomere Energiemulde von Y wesentlich tiefer als die von X, so kann die statische Acidität von YH größer sein als die von XH, selbst wenn die Protonbeweglichkeit von XH größer ist als die von YH.

**) G. Briegleb, W. Strohmeier und I. Höhne, Zeitschr. f. Naturforschung 8b, 219 (1953).

Beispiele für die Diskrepanz zwischen Protonbeweglichkeit und statischer Acidität liefern schon die Carbonsäuren:



Da die Carboxyl-mesomerie in dem [eingeklammerten] Carboxylatanion weiter geht als in der protontragenden Carboxylgruppe, so erscheinen die Säurekonstanten der Carbonsäuren gegenüber ihrer Protonbeweglichkeit vergrößert. Für einen Vergleich der Protonbeweglichkeiten aliphatischer Mono-carbonsäuren können trotzdem die Säurekonstanten dienen, weil die Carboxylmesomerie ja in allen die gleiche ist (*N. Bjerrum*). Ein krasseres Beispiel bilden die Nitroalkane



Die Protonbeweglichkeit der Nitroalkane ist so gering, daß *Hantzsch* sie als „Pseudo-Säuren“ bezeichnete; sind sie aber erst mal in Lauge gelöst, so verhält sich ihr Anion, wegen seiner weitgehenden Mesomerie in Richtung auf das aci-Elektronensystem, als das einer starken Säure.

Um also die Protonbeweglichkeiten der Donoren $\text{Y}-\text{H}$ und $\text{X}-\text{H}$ zu vergleichen, muß man die *Geschwindigkeiten* ihrer Protonabgabe an den gleichen Acceptor vergleichen. Hierauf hat wohl zuerst *W. Hückel**) hingewiesen, dann *Ch. Gustafsson***) sowie *K. J. Pedersen* und amerikanische Autoren. Die Geschwindigkeitskonstante k_1 ist um so größer, je kleiner die für die Protonabgabe erforderliche *Aktivationsenergie* ist. Da die Aktivationsenergie bei der ersten Einleitung des Protonabgabevorganges eingesetzt wird und nicht in seinem weiteren Verlaufe, so ist die Annahme berechtigt, daß sie Hand in Hand mit der Protonbindefestigkeit, d. h. mit der Energie des adiabatischen Protonentzuges geht; und demnach die Geschwindigkeitskonstante k_1 um so größer ist, je größer die Protonbeweglichkeit von $\text{X}-\text{H}$. Diesen geschwindigkeitsbestimmenden Faktor innerhalb der Molekel YH oder XH , der also eine konstante Eigenschaft solcher Molekel ist, bezeichnet Verfasser seit 1952 als die „*dynamische Acidität*“***) solcher Protonsäuremolekel. Die Geschwindigkeitskonstante k_1 als solche ist noch kein Maß für die dynamische Acidität, denn sie hängt ja auch von der Protonaffinität von B ab; aber ein Vergleich der k_1 -Werte von YH und XH gegen den gleichen Acceptor B gibt den gesuchten Vergleich ihrer dynamischen Aciditäten.

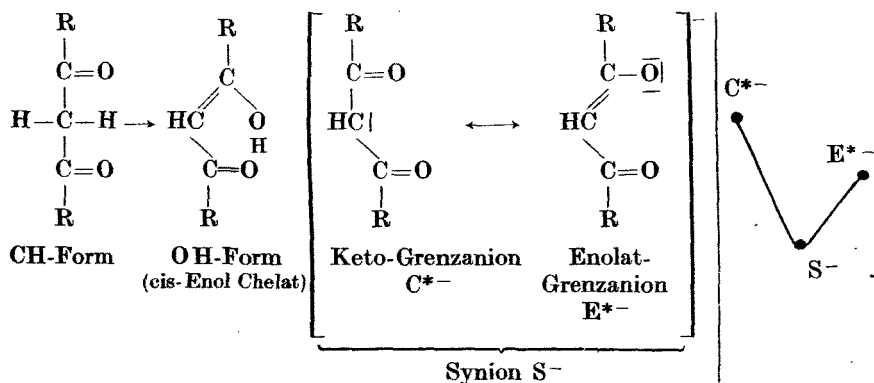
*) *W. Hückel*, Theoretische Grundlagen der Organ. Chemie, 2. Aufl. 1935, Band II, S. 245ff.

**) *C. H. Gustafsson*, Finska Kemistsamfundets Medd. 1, 2 (1938).

***) *F. Arndt*, Vorträge Marburg, Aachen, Leverkusen u. Ludwigshafen 1952. „Diazomethane for the Determination of Active Hydrogen“, Organic Analysis Vol. I., Interscience Publishers 1953, p. 200ff.

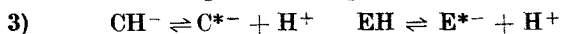
Der Ausdruck „dynamische Acidität“ ist also im Grunde gleichbedeutend mit Protonbeweglichkeit, nur ist seine *Definition* durch die grundsätzlich meßbare *Geschwindigkeit* der Protonabgabe gegeben. Die Prägung der Ausdrücke „statische Acidität“ und „dynamische Acidität“ schien dem Verfasser deshalb notwendig, weil die Vokabel „Acidität“ bald in dem einen, bald in dem anderen Sinne gebraucht wird, was dazu führt daß man aneinander vorbei redet. Da der Organiker im früheren und auch im heutigen Schrifttum bei „sauen“ organischen Verbindungen meist die *dynamische* Acidität im Auge hat (siehe unten), so muß das Substantiv Acidität, das nun einmal in beiden Bedeutungen eingebürgert ist, noch mit einem unterscheidenden Adjektiv versehen werden.

In vielen Fällen, wo die elektromere und sterische Änderung des Anions nach Abgabe des Protons bedeutend ist und solches Anion sich dann ein Proton wiedereinfängt, bindet es das Proton nicht an einem Elektronenpaar desjenigen Atoms, an dem es in der Molekel YH gebunden war, sondern bei einem Teil der Molekeln an einem anderen Atom, was zur Bildung einer anderen Protonsäuremolekel XH führt. Dies ist der Fall der *Tautomerie*, z. B. der Keto-Enol-tautomerie. Nun enthält die flüssige Substanz oder Lösung nebeneinander zwei verschiedene tautomere Molekelarten YH und XH, die untereinander im Prototropie-gleichgewicht stehen. In wäßriger Lösung kann man annehmen, daß die wechselseitige Umlagerung von YH und XH über das freie Anion stattfindet. Dies Anion ist für YH und XH das gleiche Synion S^- ; denn mit dem vollkommenen Wegtritt des Protons verschwindet der Unterschied zwischen den Systemen Y und X, das stabile Anion S^- liegt in der mesomeren Energiemulde und ist daher das gleiche für Y und X. Dagegen in organischen flüssigen Tautomeren-gemischen, und in hydrophoben Lösungsmitteln, wird der Protonaustausch auch direkt und zwischenmolekular stattfinden: das Proton der einen Molekel YH geht direkt an eine andere Molekel YH, aber an die Stelle wo es nachher in XH sitzt, und umgekehrt, ohne daß es zur Ausbildung des ruhenden Synions kommt. Um allgemein die Energieverhältnisse bei tautomeren Umlagerungen behandeln zu können, ist also folgendem Gedankenexperiment zugrunde zu legen, wobei die Keto-enol-tautomerie als Beispiel diene:



Aus der Ketoform, allgemeiner der CH-Form, werde das Proton vom C adiabatisch abgelöst, wobei also das System Y zunächst als das imaginäre, instabile Grenzanion C^{*-} zurückbleibt. Die hierfür nötige freie Energie ist die der adiabatischen Protonablösung vom C, und ist gegeben durch die dynamische Acidität der CH-Form. Nun gehe das Elektronensystem des Ketonat-anions C^{*-} in das Elektronensystem E des Enols über; also nicht in das Synion, sondern das imaginäre, instabile Enolat-grenzanion E^{*-} . (Die Sternchen* bedeuten, daß das Gebilde instabil ist.) Die freie Energie dieses Übergangs vom Elektronensystem der Ketoform in das des Enols bezeichnen wir als den „entropen Effekt“ der Molekel; er ist in obigem Schema also gegeben durch den Energieunterschied zwischen C^{*-} und E^{*-} , nicht zwischen C^{*-} und S^- , und er ist um so größer, je näher das Elektronensystem von S^- dem von E^{*-} ist. Nun werde das vom C adiabatisch abgelöste Proton an das Enolatgrenzanion adiabatisch am O gebunden; hierbei wird eine prototrope Energie frei, die der dynamischen Acidität des Enols entspricht. Diese dynamische OH-Acidität der OH-Form (Enol) ist jedenfalls viel größer als die dynamische CH-Acidität der entsprechenden Ketoform, wegen des größeren Feldeffektes des Kohlenstoffs (siehe weiter oben). Daher ist für den Platzwechsel des Protons im ganzen ein Aufwand von freier Energie nötig, der als prototrope Energie oder „prototroper Arbeitsaufwand“ bezeichnet wird. Bei offenkettigen β -Dicarbonylverbindungen tritt das Enol als cis-Chelat auf; da die Ausbildung der Protonbrücke ein energieliefernder Vorgang ist, so wird durch die Chelatisierung die Energie der adiabatischen Protonablösung aus dem Enol vergrößert, seine dynamische Acidität und damit der prototrope Arbeitsaufwand also verringert; aber die dynamische Acidität auch des chelatisierten Enols ist immer noch viel größer als die der entsprechenden CH-Form. Die freie Energie des Überganges Keto-Enol, d. h. die „Enolisierungstendenz“, ergibt sich also als die Differenz zweier freier Energiebeträge: des energieliefernden Überganges des Systems Y in X, d. h. C^{*-} in E^{*-} , diese freie Energie ist der entropen Effekt, und des energiefordernden Platzwechsels des Protons von einem Platz, wo es fester gebunden ist (am C) an einen Platz wo es lockerer gebunden ist, am O. — Für den „entropen Effekt“ sind viele Faktoren maßgebend. Bei β -Dicarbonylverbindungen ist der am meisten ins Gewicht fallende Faktor die rein elektronische Änderung, nämlich der Übergang der isolierten Doppelbindungen der Ketoform in das konjugierte Elektronensystem des Enols, d. h. der Thielesche Konjugationseffekt; außerdem spielen sterische und Mobilitäts-faktoren eine wichtige Rolle.

In der ersten Abhandlung über dieses Gebiet*) wurde versucht, die obigen Überlegungen in eine Gleichung einzukleiden. Man formuliert die adiabatische Protonabgabe als imaginäres Dissoziationsgleichgewicht im Vakuum:



$$4) \quad \frac{[H^+][C^{*-}]}{[CH]} = K_{CH}^* \quad \frac{[H^+][E^{*-}]}{[EH]} = K_{EH}^*$$

*) F. Arndt und C. Martius, Annalen 499, 228–287, insbesondere 252–253. Schon die ersten Zeilen dieser Abhandlung zeigen, daß in ihr und allen nachfolgenden Abhandlungen mit „Acidität“ immer dynamische Acidität gemeint ist. „Empirische Acidität“ bedeutet dynamische Brutto-acidität, d. h. die empirisch sich ergebende Protonaktivität einer organischen Substanz.

die „Konstanten“ K_{CH}^* und K_{EH}^* sind dann also die *dynamischen* Säurekonstanten der CH- und OH-Form. Daraus folgt:

$$5) \quad \frac{[\text{EH}]}{[\text{CH}]} = \frac{[\text{E}^{*-}]}{[\text{C}^{*-}]} \cdot \frac{K_{\text{CH}}^*}{K_{\text{EH}}^*} \quad \text{und}$$

$$6) \quad \underbrace{RT \ln \frac{[\text{EH}]}{[\text{CH}]}}_{\text{Enolisierungstendenz}} = \underbrace{RT \ln \frac{[\text{E}^{*-}]}{[\text{C}^{*-}]}}_{\text{enotroper Effekt}} - \left[\underbrace{RT \ln K_{\text{EH}}^*}_{\text{Prototroper Arbeitsaufwand}} - \underbrace{RT \ln K_{\text{CH}}^*}_{\text{Prototroper Arbeitsaufwand}} \right]$$

Die Gl. 6 besagt dann, daß die Enolisierungstendenz die Differenz von enotropem Effekt und prototropem Arbeitsaufwand ist. Diese Ansätze sind natürlich thermodynamisch nicht zulässig, weil die instabilen Grenz-anionen C^{*-} und E^{*-} nicht als Partikeln in einem Gleichgewicht behandelt werden können. Die Gleichungen stellen nur einen Versuch dar, die energetischen Faktoren bei der tautomeren Umlagerung in der altgewohnten Sprache des Massenwirkungsgesetzes auszudrücken. Das Wesentliche ist, daß dabei nur die *dynamischen* Aciditäten der verschiedenen tautomeren Molekelarten eine Rolle spielen. Die statischen Aciditäten von YH und XH, d. h. ihre Gleichgewichtskonstanten in wäßriger Lösung, sind zwar direkt meßbar, aber sie hängen nicht nur von der Beschaffenheit der Molekeln YH und XH ab sondern auch von der des Anions. Hierauf hat zuerst *Gustafsson**) hingewiesen:

In der wäßrigen Lösung hat das Anion immer Zeit, in die mesomere Energiemulde des Synions S^- abzuleiten; die im Gleichgewicht auftretenden Partikeln sind also:



$$8) \quad \frac{[\text{H}^+][\text{S}^-]}{[\text{CH}]} = K_{\text{CH}} \quad \text{statisch} \qquad \frac{[\text{H}^+][\text{S}^-]}{[\text{EH}]} = K_{\text{EH}} \quad \text{statisch.}$$

$$9) \quad \text{also: } \frac{[\text{EH}]}{[\text{CH}]} = \frac{K_{\text{CH}}}{K_{\text{EH}}}$$

Die statische Brutto-acidität ist also eine komplizierte Funktion, weil hier im Bruttonenner sowohl $[\text{CH}]$ wie $[\text{EH}]$ eingehen; aber die Prozente von Enol lassen sich ja nach den üblichen Methoden bestimmen, und danach die statischen Aciditäten von CH und EH nach Gl. 8 berechnen. Man sieht aus Gl. 9, daß im wäßrigen Lösungs-gleichgewicht die Konzentrationen von Enol und Ketoform sich reziprok wie ihre statischen Aciditäten verhalten, und daß bei einem Enolgehalt von mehr als 50% die statische Acidität der Ketoform größer ist als die des Enols. Dies wird als das „*Gustafsson-Paradoxon*“ bezeichnet. Es ist paradox aus folgendem Grunde:

*) s. S. 5

Ein Enolgehalt von mehr als 50% in wäßriger Lösung ist zwar selten und tritt im allgemeinen nur bei trans-fixierten Enolen auf, und die Ketoform ist dann nicht isolierbar. Aber auch ein Enolgehalt von, sagen wir 10 Prozent, bedeutet ja immer noch, daß die statischen Aciditäten beider Formen von gleicher Größenordnung sind. Nun hat aber schon *Claisen* bei Triacylmethanen Enol und Ketoform einzeln im festen Zustand isolieren können, und als Organiker betont, daß *nur* das Enol Säureeigenschaften zeige, z. B. sich schon in Natriumcarbonatlösung sofort auflöse, während die Ketoform praktisch überhaupt nicht sauer sei, und sich zunächst nicht einmal in wäßriger Lauge löse. Die Acidität des Enols ist also von ganz anderer Größenordnung als die der Ketoform. Was Claisen hier unter Säureeigenschaft verstanden hat, ist die *dynamische* Acidität. Die Ketoform löst sich schließlich *auch* in Lauge und sogar in Sodalösung, nur viel langsamer als das Enol, infolge ihrer viel geringeren dynamischen Acidität; die dabei entstehende Lösung ist dann identisch mit der aus dem Enol erhaltenen, und die sehr geringe Auflösungsgeschwindigkeit der Ketoform ist nicht, wie Claisen meinte, die Geschwindigkeit der vorhergehenden Umwandlung Keto \rightarrow Enol, sondern einfach die Geschwindigkeit der Protonabgabe vom C der Ketoform.

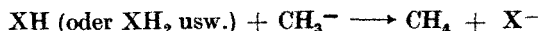
Der tiefere Grund für das Paradoxon ist der, daß die Gleichungen 7 und 8 das Synion S^- nur als Partikel erwähnen, aber nichts über seine Beschaffenheit aussagen, d. h. darüber wie weit sein Elektronensystem dem enolischen annähert ist, m. a. W. wie groß der entrope Effekt ist. Ist dieser hinreichend groß, so erzwingt er eine Enolisierung trotz der viel größeren dynamischen Acidität des Enols, die als solche die Ketoform begünstigen würde. In Gl. 9 fehlt also das erste Glied der rechten Seite von Gl. 5. Dies alles zeigt, wie relativ unwichtig, namentlich bei tautomeren Substanzen, die statische Acidität ist. Da das organisch-chemische Geschehen sich viel mehr nach den *Reaktionsgeschwindigkeiten* richtet als nach den Reaktionsaffinitäten, so interessieren den Organiker die dynamischen Aciditäten mehr als die statischen, denn nur sie sind individuelle Eigenschaften jeder einzelnen Molekelart.

Für einen Einblick in die wirksamen Faktoren bei der Tautomerie nützen also Messungen von Dissoziationsgleichgewichten in wäßriger Lösung nichts. Es ist vielmehr klar, daß die dynamischen Aciditäten verschiedener, besonders tautomerer, Molekeln am besten mittels irreversibler Prototropien verglichen werden können. Denn dann spielt die Beschaffenheit des Anions keine Rolle, weil es nicht rückwärts reagieren kann, und ein Vergleich der Geschwindigkeiten der irreversiblen Protonabgabe von YH und XH an den gleichen Acceptor gibt einen Vergleich ihrer dynamischen Aciditäten.

Verwendbar sind hauptsächlich zwei Arten von irreversiblen Prototropien:

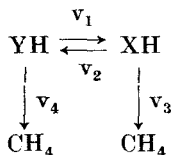
1. Die Reaktion mit metallorganischen Verbindungen, z. B. Grignardreagenz.
2. Die Methylierungsreaktion mit Diazomethan.

Ein Beispiel für die erste Art von Reaktionen ist die mit Methylmagnesiumjodid: $CH_3^- Mg^{++} J^-$. Das negative Methyl, mit einsamem Elektronenpaar, ist einer der stärksten Protonfänger und reagiert mit jeder Molekel, die auch die nur geringste Protonbeweglichkeit hat, unter Bildung von Methan:



das Anion X^- tritt zunächst mit dem positiven ^+MgJ zusammen und interessiert uns nicht, da es nicht rückwärts reagiert; bei der Aufarbeitung mit Wasser fängt es sich sein Proton wieder ein und XH wird unverändert zurückgewonnen. Die Zahl von Molen Methan, die sich aus einem Mol Substanz entwickeln, gibt die *Zahl* der beweglichen Protonen, das ist die *Zerewitinof-Methode*; aber grundsätzlich kann eine Messung der *Geschwindigkeit* der Methanentwicklung auch zur Bestimmung des *Grades* der Protonbeweglichkeit dienen.

Wenn das Proton von YH seinen Platz wechseln kann unter Bildung der tautomeren Molekelart XH , so gilt folgendes Schema:



Sowohl YH wie XH reagieren mit dem Grignard-reagenz, denn die tautomere Umwandelbarkeit von YH setzt eine Protonbeweglichkeit voraus, die zur Reaktion mit dem sehr empfindlichen Reagenz jedenfalls ausreicht. Aber die Produkte aus YH und XH sind die *gleichen*, nämlich *Methan* und das gemeinsame Synion von Y und X . Die Produkte verraten uns also nicht, woher sie kommen, aus YH oder aus XH , und wir erfahren nichts über deren Konstitutionen. Wenn, wie wir voraussetzen, die dynamische Acidität von XH größer ist als die von YH , so ist die Geschwindigkeit der Methanentwicklung am Anfang, solange noch XH aus dem Gleichgewicht vorhanden ist, am größten und nimmt am schnellsten ab; aber es hat sich als undurchführbar erwiesen, die Änderungen der vier Geschwindigkeiten v_1 , v_2 , v_3 und v_4 mit der Zeit auseinanderzuschälen.

Hier ist nun die Stelle wo die Diazomethanreaktion in ihr Recht tritt. Sie ist ebenfalls eine irreversible Prototropie: $XH + CH_2N_2 \rightarrow XCH_3 + N_2$, das bewegliche Proton wird Teil einer Methylgruppe, womit seine Säurefunktion verschwindet. Daher können die Protonbeweglichkeiten von YH und XH , wenn beide voneinander unabhängige Molekeln, also nicht Tautomere, sind, durch Vergleich der Geschwindigkeiten der Stickstoffentwicklung in qualitativer Schätzung verglichen werden. Aber die Diazomethanreaktion ist weit weniger empfindlich als die *Zerewitinof-Reaktion* und ihre Geschwindigkeit hängt von katalytischen Einflüssen ab; wenn man daher mit getrennten Ansätzen arbeiten will, so ist sorgfältige Gleichheit der Bedingungen erforderlich um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten.

Das Hauptverdienst der Diazomethanreaktion ist es aber, daß ihre Produkte uns sagen woher sie kommen, aus YH oder XH . Denn diese werden nicht unverändert zurückerhalten, sondern gehen in ihre Methyllderivate über. Durch Bestimmung von Methoxyl und nötigenfalls auch von N-Methyl kann für jedes Produkt festgestellt werden, ob das Methyl an O, N oder C getreten ist; und, wie unten zu zeigen: wo das Methyl gebunden wird, dort haftete auch das reagierende Proton in der Substanzmolekel. Dies bedeutet, daß die Gruppe Y oder X als solche keine Veränderung während der Reaktion erleidet; die einzige

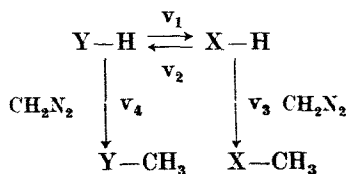
Änderung besteht im Ersatz von H durch Methyl. Daher liefert die Konstitutionsbestimmung der Methylierungsprodukte auch die Konstitutionen der reagierenden Protonsäuremolekeln. Dabei ist freilich zu berücksichtigen, daß Molekeln mit Aldehyd- oder Keto-gruppe, oder mit olefinischen Doppelbindungen, auch in anderer Weise mit Diazomethan reagieren können; diese Reaktionen muß man also kennen und berücksichtigen, um nicht irregeführt zu werden.

Schon v. Pechmann hatte betont, daß in einem Tautomeren-Gemisch diejenige „Form“, die am sauersten sei (was also dynamische Acidität bedeutet) am schnellsten mit Diazomethan reagiere und „ihr“ Methylderivat liefere; „ihr“ kann nur heißen, daß das Proton an seiner Haftstelle durch Methyl ersetzt wird, denn andernfalls wäre es ja nicht „ihr“ Methylderivat.

Dies ist von vornherein plausibel, wenn man den Chemismus der Methylierung einer freien tautomeren Substanz, wie z. B. Acetessigester, mit Diazomethan vergleicht mit der Methylierung des entsprechenden Natriumsalzes mit Methyljodid. Das Anion ist ein mesomeres System, anderseits wird mit dem Methyljodid ein fertiges positives Methyl eingebracht, das sich einen Platz in dem mesomeren Anion aussuchen kann. In unserem Beispiel, Na-Acetessigester, wählt es das C-Elektronenpaar der Carbeniat-grenzformel; das ist aber nicht immer der Fall, es hängt oft von den Bedingungen und der sterischen Konformation des Salzanions ab. Diazomethan dagegen hat kein Methyl sondern nur eine Methylengruppe CH_2 : um ein Methyl zu bilden muß es ein hinreichend bewegliches Proton suchen und sich mit diesem vereinigen. Ein neutrales Salz reagiert daher überhaupt nicht mit Diazomethan, weil das bewegliche Proton ja vorher herausgenommen worden ist. Bei der sauren Substanz selber ist es klar, daß das Diazomethan vorzugsweise mit dem beweglichsten Proton reagiert, und das ist, in unserem Beispiel, das Hydroxylproton des im Gleichgewicht vorhandenen *Enols*. Daher ist die Wahrscheinlichkeit dafür, das Methyl da zu finden, wo das beweglichste Proton gesessen hat, von vornherein viel größer wenn man die saure Substanz selber mit Diazomethan methyliert, als wenn man zunächst das bewegliche Proton mit alkalischen Mitteln herausnimmt und dann das Salzanion mit Methyljodid behandelt. Aber eine Sicherheit *a priori* hierfür besteht nicht: auch das Methyl, das sich aus dem CH_2 des Diazomethans und dem Proton bildet, könnte dann immer noch mehr oder weniger beliebig gebunden werden.

Um den Grundsatz „Methyl wo vorher das bewegliche Proton saß“ zu beweisen, ist es das beste Mittel, die Ergebnisse, die bei Gültigkeit des Grundsatzes zu erwarten sind, mit den Versuchsbefunden zu vergleichen.

Wenn eine umkehrbare Prototropie zwischen YH und XH besteht, und XH die größere dynamische Acidität hat, so gilt folgendes Schema:



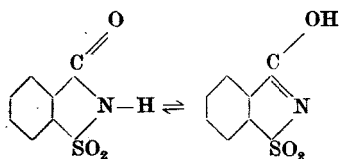
Der zu beweisende Grundsatz besagt: jede Molekelart YH und XH reagiert unabhängig von der anderen und liefert *ihr* Methylderivat. Bei der Mehrzahl der tautomeren Substanzen ist überhaupt nur die saurere Form XH sauer genug um mit Diazomethan zu reagieren unter Bildung von XCH_3 , in unserem Beispiel des Enolmethyläthers; XH wird aber laufend aus YH neu gebildet usw., so daß das Gesamtprodukt nur aus XCH_3 besteht, unabhängig von den Gleichgewichtsprozenten. (Im Falle des Acetessigesters reagiert auch die Ketoform, aber nicht unter Protonmethylierung, denn die CH-Acidität der Ketoform ist viel zu gering dafür, sondern mit ihrem Ketocarbonyl unter Bildung von Epoxyd. Das ist aber ein Ausnahmefall, der nur bei niedrigem Enolgehalt manchmal eintritt). Für den angestrebten Beweis sind Substanzen nötig, bei denen *beide* Formen, oder gegebenenfalls noch mehr als zwei, eine hinreichende dynamische Acidität besitzen um unter Ersatz ihres beweglichen Protons durch Methyl mit Diazomethan zu reagieren. Die Schule des Vf.'s hat im Laufe vieler Jahre eine erhebliche Zahl solcher Fälle untersuchen können. In einigen Fällen war YH eine CH-Form, XH eine OH-Form, in mehr Fällen YH eine NH-Form, XH eine OH-Form; in wieder anderen waren beide Formen OH-Formen, aber von verschiedener Konstitution und dynamischer Acidität.

Die Geschwindigkeitskonstante der Geschwindigkeit v_3 ist definitionsgemäß größer als die von v_4 . Daher wird die in jedem Augenblick im Gleichgewicht vorhandene Menge von XH schneller methyliert als die von YH; dadurch wird das Gleichgewicht gestört unter Nachlieferung von XH usw. Daher wird der Prozentgehalt von XCH_3 im Gesamtprodukt in jedem Falle viel größer sein als der Prozentgehalt von XH im Gleichgewicht. Die Diazomethanmethode gibt also keinerlei Aufschluß über die Gleichgewichtsprozente der tautomeren Formen. Aber die Geschwindigkeiten v_3 und v_4 hängen außerdem auch von der *Konzentration des Diazomethans* und von katalytischen Einflüssen ab, während die Geschwindigkeit v_1 von der Diazomethankonzentration unabhängig ist. Wenn daher die Konzentration des Diazomethans immer klein gehalten wird, durch langsamen Zusatz der Diazomethanlösung zu der Lösung oder Suspension der Substanz, so werden beide Geschwindigkeiten v_3 und v_4 verkleinert, nicht dagegen die Geschwindigkeit v_1 ; daher geraten die Methylierungsreaktionen ins Hintertreffen gegenüber der Umlagerungsreaktion, und lassen der letzteren mehr Zeit zur Nachlieferung von XH aus YH. Diese Arbeitsweise muß also den Prozentgehalt von XCH_3 im Gesamtprodukt vergrößern. Hält man umgekehrt die Diazomethankonzentration immer groß, indem man die Substanz oder ihre Lösung in eine konzentrierte Lösung von Diazomethan zugibt, so kommt die Umlagerungsreaktion ins Hintertreffen gegenüber den Methylierungsreaktionen, wodurch YH mehr Chance bekommt selber methyliert zu werden; diese Arbeitsweise muß also den Prozentgehalt von YCH_3 im Gesamtprodukt vergrößern. Wenn dagegen der Grundsatz nicht gültig wäre, und XCH_3 durch Methylierung von YH entstehen könnte oder umgekehrt, so könnte diese voraussagbare Abhängigkeit der Zusammensetzung des Gesamtprodukts von den Versuchsbedingungen nicht bestehen.

Diese Voraussage aus dem Grundsatz hat sich in allen Fällen bestätigt wo sie geprüft werden kann, d. h. wo mehrere tautomere Formen hinreichend sauer sind um mit einer Geschwindigkeit methyliert zu werden die mit der Um-

lagerungsgeschwindigkeit konkurrieren kann. Solche Fälle sind häufig bei Tautomerie zwischen NH- und OH-Form, z. B. Laktam-Laktim-Tautomerie; bei Ketoenol-Tautomerie sind sie selten, weil eine so ausgesprochene CH-Acidität ein Zusammenwirken sehr stark acidifizierender Substituenten erfordert.

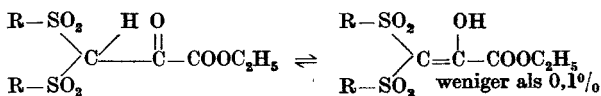
Als Beispiel für die Fälle von Laktam-Laktim-tautomerie diene Saccharin*).



Erste Arbeitsweise 25% OCH₃, 75% NCH₃

Zweite Arbeitsweise: 100% NCH₃

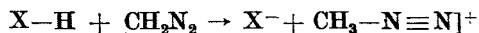
Als Fall von Keto-enoltautomerie folgendes Beispiel**):



Erste Arbeitsweise: etwa 25% OCH₃ Zweite Arbeitsweise: fast nur C—CH₃

Nach diesen Erfahrungen kann der „Grundsatz“ als gültig angesehen werden, und damit Diazomethan als wichtiges Werkzeug dienen, um tautomere Formen, die in Lösung auftreten, nachzuweisen. Die Schule des Vf. hat dies in sehr vielen Arbeiten immer wieder gezeigt. Was an dieser Stelle klärend hervorgehoben werden soll, ist die Tatsache, daß die tautomeren Formen gemäß ihren *dynamischen* Aciditäten reagieren und identifiziert werden.

Die genannten Gesichtspunkte sind auch bei Aufstellung eines Chemismus für die Methylierungsreaktion, bzw. die entsprechende Reaktion anderer Diazoalkane, im Auge zu behalten; es muß erklärt werden, daß bei Reaktionen in nicht-wäßriger Lösung das reagierende Proton immer an seiner Haftstelle in Methyl verwandelt wird. Es ist häufig angenommen worden, daß sich aus Diazomethan und beweglichem Proton zunächst ein Methyl-diazoniumkation bildet:



dieses dann Stickstoff abspalte und das dabei entstehende positive Methyl sich mit dem Anion X⁻ vereinige. Dies Anion wäre aber das Synion, und das Methyl hätte dann die gleiche Freiheit zur Auswahl einer Bindungsstelle wie bei der Salzmethylierung, während die Erfahrungen zeigen, daß es solche Wahlfreiheit nicht hat. Dies gilt nicht für Reaktionen in wäßriger Lösung, für die u. a. Kuhn und Ruelius ***) den Verlauf über das Diazoniumkation angenommen haben; hier ist die obige Nachprüfung des „Grundsatzes“ nicht möglich, weil neben den Protonsäuremolekeln vor allem die im Prototropiegleichgewicht vorhandenen OH₃⁺-Ionen mit dem Diazomethan reagieren unter Bildung von Methanol; dies gilt auch für Wasser als solches. Für Reaktionen in

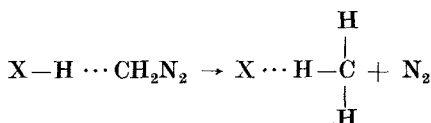
*) Organic Analysis Vol. I, S. 214–215. Interscience Publishers 1953.

**) F. Arndt und C. Martius, Annalen 499, 274 (1932).

***) R. Kuhn und A.W. Ruelius Chem. Berichte 83, 420 (1950).

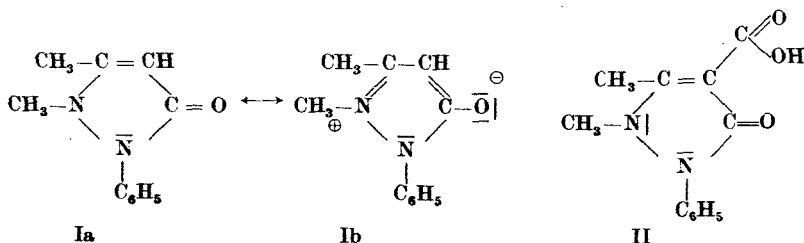
typisch organischem Medium dagegen wird nur folgender Chemismus den Tatsachen gerecht:

Das bewegliche Proton von $X-H$

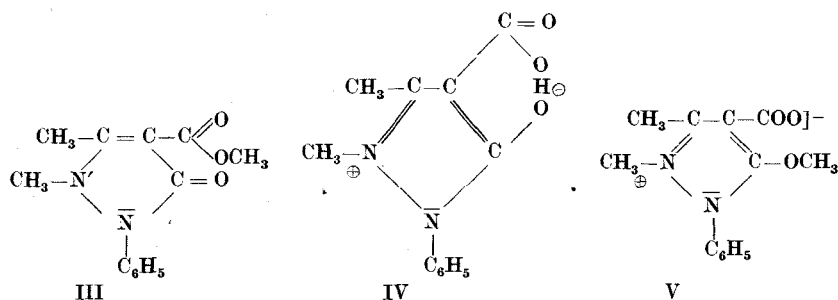


tritt zunächst in eine Protonbrückenbeziehung zu dem einsamen C-Elektronenpaar der nukleophilen Grenzformel des Diazomethans. Ist die Protonbeweglichkeit von XH gering, so gehört das Proton vorwiegend dem Atom X an, und es bleibt bei der reversiblen Bildung des lockeren Adduktes. Je größer dagegen die Protonbeweglichkeit von XH , desto mehr gehört das Proton dem C-Atom des Diazomethans an, und desto mehr wird dessen Elektronensystem auf die nukleophile Grenzanzordnung festgelegt; diese ist aber in ihrer extremen Ausbildung, wie Anfangs hervorgehoben, nicht existenzfähig, sondern spaltet N_2 ab. Hieraus ergibt sich der Zusammenhang zwischen Protonbeweglichkeit und Geschwindigkeit der Stickstoffentwicklung. Nach Abspaltung von N_2 verbleibt am C eine Oktettlücke, und man muß nun annehmen, daß diese von dem Elektronenpaar von X , das bisher noch mit dem Proton anteilig war, in einem kontinuierlichen und (für X) adiabatischen Prozeß ausgefüllt wird, ohne daß der mit der Protonbrücke begonnene Zusammenhalt wieder gelöst wird. Vermutlich spielen bei diesem kontinuierlichen Herumklappen Hyperkonjugationseffekte mit.

Eines der augenfälligsten Beispiele für den Unterschied zwischen statischer und dynamischer Acidität ist die Antipyrinsäure, Formel II*). Diese ist in Wasser sehr schwer löslich, im Gegensatz zu ihrem Methylester III; aber ihre statische Acidität ist so groß, daß sie sich in wäßriger Ammoniumcarbonatlösung zu einer stabilen Salzlösung auflöst. Während aber normale Carbonsäuren von Diazomethan unter lebhaftem Aufschäumen in weniger als einer Minute zum Methylester methyliert werden, dauert es bei der Antipyrinsäure 8 Tage bis sie einigermaßen vollständig zu III methyliert ist; ihre dynamische Acidität ist also ganz gering.



*) Siehe hierzu *F. Arndt und Lily Capuano, Rev. Fac. Sc. Istanbul (C) 20, 253 (1955)*. Dort Hinweise auf das bisherige Schrifttum.



Verf. führt diese anomalen Erscheinungen auf die ausgesprochene Mesomerie des Antipyrins zurück, bei der zwitterionische Grenzformeln wie Ib eine relativ große Rolle spielen und die außerordentliche Wasserlöslichkeit des Antipyrins bewirken; die von III ist immerhin 5 mal geringer. Da die Protonbrücke heute meist als elektrostatische Erscheinung gedeutet wird, so leuchtet es ein, daß das Carboxylproton der Antipyrinsäure von dem negativen Sauerstoffpol der Grenzanordnung Ib in dem Chelat IV fester gehalten wird als von normalem Carbonylsauerstoff, dabei aber doch überwiegend dem Carboxylsauerstoff zugehörig bleibt und von Diazomethan dort durch Methyl ersetzt wird unter Bildung des Ester III; das mit diesem isomere Betain V wurde auf anderem Wege dargestellt und erwies sich als noch viel hydrophiler als Antipyrin selber. Die „Zwitterionische Chelation“ in IV setzt die dynamische Acidität in ungewöhnlich hohem Grade herab und ist gegen die solvierende Wirkung von Wasser beständig, daher die Schwerlöslichkeit in Wasser; wird aber das Proton durch hinreichend starke alkalische Einwirkung herausgenommen, so kann die Carboxylatgruppe herumschwingen und hat nun keine anomale Neigung mehr das Proton wieder einzufangen, daher die normale statische Acidität.

Verminderung der dynamischen Acidität und der Wasserlöslichkeit durch Chelation ist eine allgemeine Erscheinung, z. B. auch bei cis-Enolchelaten; meist aber wird die Protonbrücke durch Wassermolekeln leichter angegriffen. Es werden sich aber wohl noch mehr Beispiele für zwitterionische Chelation finden lassen.

Für die Begriffsbildung statische und dynamische Acidität stellt jedoch der Einfluß von Chelation nur einen Sonderfall dar. Bei den Unterschieden von dynamischen Aciditäten, namentlich von tautomeren „Formen“ einer und derselben Substanz, handelt es sich in erster Linie um den Unterschied zwischen „OH-Acidität“, „NH-Acidität“ und „CH-Acidität“. Diese, vom Verf. zuerst eingeführten und heute viel benutzten Begriffe und Vokabeln haben nur einen Sinn für *dynamische* Aciditäten; die statischen Aciditäten lassen sich, wie oben ausgeführt, nicht in dieser Weise lokalisieren. Bei allen Überlegungen über Säurefunktionen von tautomeren Substanzen und Molekelarten sollte immer klar angegeben werden, welche Art von „Acidität“ gemeint ist.